

NEUROTOXICITATEA ANESTEZIEI

Bejan Dumitru

Postanestezic în creier apare o diminuare a funcțiilor corticale de stocare, utilizare și procesare a informației. Problema neurotoxicității anesteziei suscită un interes deosebit și se ridică întrebarea firească: bolnavii chiar își „pierd mintea” după anestezia generală? G.Crosby (Boston 2005) susține că actul anestezico-chirurgical în mod categoric „scramble the brain”. Rămâne de elucidat în ce grad și cât timp durează această afectare.

NEUROPROTECȚIA SAU NEUROTOXICITATEA ANESTEZIEI

Până acum eram obișnuiți să ținem cont de acțiunea anestezicelor asupra SNC doar prin influențarea fluxului sanguin, a metabolismului cerebral sau a presiunii intracraniene. *Barbituricele, propofolul, ketamina, lidocaina, anestezicele volatile* au fost dovedite ca având un rol protector împotriva ischemiei focale.

Disputa privind neuroprotecția sau neurotoxicitatea anesteziei a început în octombrie 2003, când prof. dr. John Olney, (Department of Psychiatry and Neuropathology, Washington) a prezentat la Congresul Anual al Societății de Anestezie și Terapie Intensivă Neurochirurgicală de la San Francisco o lucrare cu tema: „Neurotoxicitatea anesteziei la animalele tinere și bătrâne”.

În replică, prof. dr. Sol Soriano (Department of Anesthesia, Boston Children’s Hospital, Boston) considera că datele obținute de dr. Olney

pe șobolani nu pot fi extrapolate la om; în plus, acestea nu ar reflecta efectul direct al anesteziei, ci sunt rezultatul interacțiunii dintre mulți factori.

Revista *Anesthesiology* (6/2005) considera disputa Olney – Soriano „the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine”.

De atunci au fost inițiate multiple studii clinice și de laborator în sprijinul ambelor teorii, de multe ori argumentele situându-se la cele două extreme, fără ca vreuna dintre ele să poată fi infirmată. În continuare vom trece în revistă unele argumente biochimice, histologice și clinice legate de aceasta temă.

MODELE DE STUDIU EXPERIMENTALE

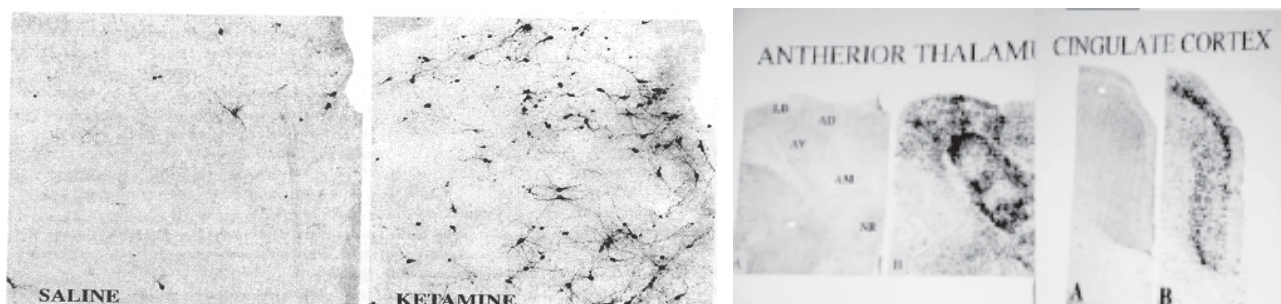
a) Inducerea neuroapoptozei: obiectivată prin activarea caspazei 3.

b) Modificări genetice: responsabile de metabolismul energetic, stresul celular, plasticitatea sinaptica/transducția, replicarea și diferențierea celulară, biosinteza proteică/proteoliza etc.

c) Afectarea embriogenezei SNC privind: maturarea neuronală, diferențierea, migrarea, formarea sinapselor, proliferarea celulelor gliale.

Deborah J Culley (Harvard 2005)(9) a administrat câte o doză de 10, 20, 30, 40 mg/kg de ketamina sau ser fiziologic pentru comparație la șoarecii imaturi. La 5 ore de la administrare s-a realizat numărarea neuronilor (nucleul caudat) ce prezintă activarea caspazei 3. În grupul care a primit ketamina s-a observat o creștere proporțională cu doza a neurodegenerării

Fig. 1. Activitatea caspazei 3 la șoareci după administrarea de ketamină



apoptotice; diferența față de grupul care a primit ser fiziologic a fost semnificativă statistic, de 4,3 ori mai mare pentru dozele de 20, 30, 40 mg/kg și a fost fără semnificație statistică la 10 mg/kg.

În alt studiu *Jevtcovic-Todorovici* (9) a folosit purcele de Guineea gestante la care s-a administrat anestezie cu fentanyl (30 mg/kg bolus + 15mg/kg/h) sau midazolam + N₂O + iso-flurane (0,55%) timp de 4 ore după care s-a determinat nivelul caspazelor 3 și 9 considerate reprezentative pentru activarea neuropapoptozei. Rezultatele au fost comparate cu un lot martor fără anestezie și au arătat o creștere semnificativă a caspazelor în special în amigdală și în regiunea hipocampică.

Futterer CD (5) a analizat expresia proteinelor genice la șoareci după 3 ore de anestezie cu desfluran 5,7% fără vreo intervenție chirurgicală și a constatat creșterea lor de 13 ori la 24 ore și de 6 ori la 72 ore.

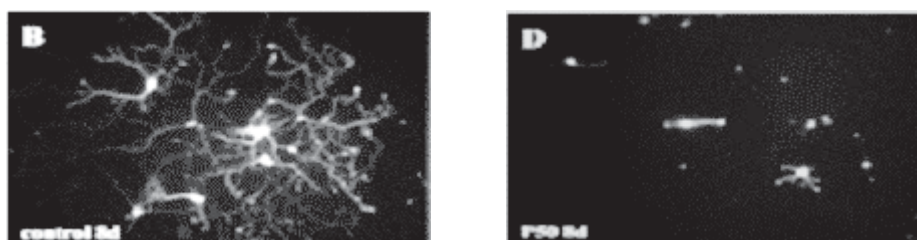
Vutskits L (4) prin studii de microscopie electronica a dovedit că propofolul întârzie dezvoltarea axonică sinaptică pentru preparatele care au fost ținute 10 minute în soluție ce conținea propofol în concentrație echivalentă celei folosite în clinică și la 5 zile interconexiunile sinaptice erau mult reduse față de preparatele cu dezvoltare neuronală naturală.

În ce măsură aceste rezultate din experimente pe animale pot fi extrapolate la om rămâne a fi demonstrat prin cercetări ulterioare.

MODELE CLINICE DE STUDIU:

- a) Expunerea la anestezice:
 - isofluranul induce neuroapoptoza difuză;
 - tiopentalul, midazolamul și protoxidul amplifică acest efect;
 - sevofluranul inhibă apoptoza neutrofilelor;
 - unele blocante neuromusculare și unele anestezice locale induc apoptoza;
- b) Precondiționarea anestezică
Stimularea creierului prin leziuni ce nu sunt suficient de importante pentru a produce modificări histologice, dar sunt destul de importante pentru a iniția stres biomolecular ce inițiază protecție împotriva unor agresiuni severe ulterioare.
- c) Deficitul neurocognitiv

Fig. 2. Dezvoltarea sinapselor în mod normal și după administrarea de propofol



DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE

În perioada postoperatorie pot să apară tulburări comportamentale și de conștiință care sunt asociate cu anestezia. Funcția cognitivă pare a fi mai vulnerabilă la vârstele extreme. În ultimii ani tot mai multe rapoarte se referă la tulburările cognitive corelate cu anestezia și chirurgia. Disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO) este practic singura complicație în legătură cu actul anestezico-chirurgical ce poate fi evidențiată clinic. Cele mai frecvente tulburări psihice sunt:

- agitația, halucinațiile, delirul;
- tulburările controlului emoțional;
- tulburările controlului socio-profesional;
- tulburările de memorie;
- demența.

Funcția cognitivă poate fi investigată folosind:

- teste cognitive ce măsoară memoria și atenția: capacitatea de a trece de la o secvență la alta, capacitatea de concentrare;
- viteza funcțiilor cognitive simple;
- viteza de procesare a informației generale.

Cele mai utilizate teste sunt:

- *VVLT (Visual Verbal Learning Test)* - o listă de 15 cuvinte trebuie memorate și reproduse.
- *SCWT (Stroop colour-word test)* - testează atenția selectivă, viteza mentală și susceptibilitatea la interferențe.
- *CST (Concept shifting test)* - pentru evaluarea ușurinței cu care se face trecerea de la un concept la altul într-un anumit domeniu.
- *LDST (Letter - digit substitution test)*
- *Statusul afectiv și disfuncția cognitivă percepute de pacienți.* La autoevaluarea depresiei s-a utilizat scala Zung.

Măsurătorile cognitive urmăresc:

- memoria (VVLTTOT, VVLTDDEL);
- aspecte legate de atenție, cum ar fi flexibilitatea cognitivă (capacitatea de a realiza schimburi între două secvențe, CSTC);

- susceptibilitatea interferențelor (capacitatea de a se sustrage de la alte surse de captare a atenției, SCWT II);
- viteza senzorială și motorie (CST0, CSTA, CSTB, SCWT);
- viteza de procesare a informației generale (LDSTTOT).

Bateria de teste a fost folosită în 3 momente:

- cu o zi înainte de operație - nivelul bazal;
- la 7 zile postoperator;
- la 3 luni postoperator.

Diagnosticul pozitiv este extrem de greu de precizat. El este susținut pe baza unor criterii subiective și obiective care vizează:

- relatările pacientului și ale rudelor;
- chestionare;
- observații asupra comportamentului;
- teste neuropsihice.

Sunt autori care susțin că nu există chestionare specifice, care să aibă relevanță și de aceea rezultatele sunt extrem de comune și chiar irelevante și de aceea persistă o incertitudine asupra calității diagnosticului stării de inconștientă și a cogniției. Totuși marea majoritate a cercetătorilor în acest domeniu susțin că există un număr mic de teste capabile să detecteze deficiențele cognitive postoperatorii.

Diagnosticul disfuncției cognitive postoperatorii (DCPO) reprezintă o interpretare statistică a testelor folosite. DCPO a fost definită diferit: de la variația cu o SD (Standard Deviation) la 1 sau mai multe teste, până la mult mai rigurosul scor Z. Fiecare rezultat se împarte la SD a variației scorului din grupul de control, obținându-se scorul Z pentru fiecare pacient la fiecare subtest. Scorurile compozite rezultă din media scorurilor obținute la fiecare test dintr-o baterie. O valoare ≥ 2 la 2 sau mai multe teste sau un scor compozit ≥ 2 la toate testele a fost folosit de ISPOCD pentru a defini DCPO

Vom trece în revistă principalele studii care s-au desfășurat în cadrul ISPOCD (International Study on Postoperative Cognitive Dysfunctions), ce constituie o parte a programului Biomed în Europa și SUA privind subiecți vârstnici supuși unor intervenții chirurgicale sub anestezie generală.

Müller cel care a coordonat programul ISPOCD I, a tras concluzia că DCPO există și

că vârsta e factorul de risc major. Alți factori agravanți pot fi: analgezicele folosite postoperator, repausul la pat, inactivitatea, postul, deprivarea de somn și durerea postoperatorie. Nici hipotensiunea arterială, nici hipoxemia nu reprezintă un factor de risc suplimentar.

ISPOCD 2 a completat studiul folosind o baterie de teste și o metodologie similară pentru a evalua DCPO după chirurgia minoră la vârstnici și chirurgia majoră la pacienții de vârstă mijlocie.

Cel mai amplu studiu a fost realizat de *Rasmussen (2005)* pe 2500 pacienți în care au fost reevaluați și cei care au participat la ISPOCD. El a tras concluzia că declinul cognitiv al pacienților în vârstă poate fi afirmat la o săptămână după chirurgia majoră. Doar 38 % din cei cu DCPO la 3 luni au avut DCPO și la o săptămână postoperator.

DCPO în chirurgia cardiacă

Incidența cea mai mare a DCPO și numărul cel mai mare de studii s-au făcut pe pacienți supuși CEC (circulație extracorporeală). Potențialul de afectare cerebrală la acești pacienți, incluzând hipoperfuzia și producerea de microembolii este evident. Două dintre studii au folosit aceleași baterii de teste și aceeași metodologie atât în chirurgia cardiacă, cât și în chirurgia abdominală majoră și au raportat o incidență similară sau mai mare a DCPO în grupul non-cardiac. Alt studiu arată rezultate similare după chirurgia cardiacă și a carotidei.

Newman a găsit o incidență de 53% la externare, 36% la 6 săptămâni și 24% la 6 luni de la operație. Declinul cognitiv precoce a prezis declinul tardiv. Rezultate similare au fost raportate de *Sygal (2004)*.

Mai mult decât atât *Bednar (2004)* susține că apariția și dezvoltarea bolii Alzheimer (BA)

la 5-6 ani postoperator a fost descoperită la 5216 pacienți după CABG (Cardio Aortic By-pass Grafting) comparativ cu 3954 pacienți după PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Riscul ajustat pentru CABG vs PTCA a fost 1,71.

Pierderea funcției olfactive a fost descoperită ca marker precoce al declinului cognitiv și de cele mai multe ori poate preceda celelalte simptome clinice cu un interval de timp de până la 2 ani. Folosind același protocol și aceeași baterii de teste ca în studiile ISPOCD, într-un studiu pilot, ipotezele nu s-au confirmat.

DCPO la vârstnici după intervenții chirurgicale majore non cardiace

Studiul desfășurat la Academic Hospital Maastricht cuprinde 56 pacienți peste 60 ani supuși unor intervenții chirurgicale majore sub anestezie generală, care au fost comparați cu un grup de control de 50 subiecți sănătoși.

Scăderea performanțelor la testele cognitive s-a decelat la 17% dintre pacienți la o săptămână după intervenția chirurgicală.

Disfuncția cognitivă după anestezia regională

Într-un studiu cuprinzând 438 pacienți, se analizează incidența DCPO în anestezia generală versus anestezia regională și rezultatele se văd în tabelul de mai jos.

Disfuncția cognitivă postoperatorie precoce la pacienții de vârstă medie

La o săptămână și la trei luni au fost comparate rezultatele la pacienți cu vârste între 40-60 ani, supuși unei baterii de teste neuro-

DCPO		
1 săptămână	Anestezie generală	Anestezie regională
	33/156 21.1%	20/158 12.7%
	<i>P= 0,04</i>	
3 luni	19/145 13.1%	21/147 14.3%
	<i>P=0,7</i>	

psihologice. Pacienții au fost selectați din șapte spitale din cinci țări, cu vârste între 40-59 ani, supuși unor intervenții chirurgicale non-cardiace, elective. Grupul de control a fost format din rude ale pacienților.

Toți subiecții au primit anestezie generală, fără diferențe importante în ceea ce privește protocolul anestezic sau analgezia postoperatorie, în afară de menținerea normocapniei. DCPO la o săptămână în lotul pacienților a fost de 19,2%, comparativ cu 4% în lotul martor. Aceasta se poate asocia temporar cu scăderea activității zilnice la 3 luni. Incidența disfuncției cognitive de 6,2% la 3 luni nu este semnificativ mai mare decât în grupul de control (4,1%). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele stabilite anterior, pe pacienți cu medie de vârstă mai mare, incidența DCPO fiind de 23% la 7 zile și 7% la 3 luni în cazul pacienților vârstnici.

Se poate afirma că disfuncția cognitivă la 3 luni postoperator este apanajul pacienților vârstnici.

Modificări postoperatorii de comportament la copii

S-a realizat un studiu dublu-orb cu 102 copii repartizați aleator împreună cu părinții în două grupuri: halotan (50) și sevofluran (52). S-a luat în calcul și utilizarea postoperatorie de analgezice. Analiza comportamentală s-a realizat în șapte zile postoperator cu ajutorul unor măsurători psihologice și prin actigrafie. A fost evaluată starea de anxietate a copiilor și părinților, incidența delirului, a modificărilor comportamentale și afectării somnului. Studiul a demonstrat că nu există diferențe la copiii supuși anesteziei cu sevofluran comparativ cu halotan.

Alt studiu (Millar K. *Anesthesiology* 2006) (6) a făcut o analiză pe un lot de 48 copii între 10-14 ani supuși unor extracții dentare care au primit sevofluran și N₂O. Copiii au fost evaluați folosind teste specifice referitoare la timpul de reacție, urmărind: atenția, memoria, coordonarea psihomotorie. Lotul martor a fost format din 48 copii care nu au primit anestezie și unica diferență constatată a fost reducerea vitezei de reacție cu 0,726 secunde.

În concluzie: disfuncția cognitivă postoperatorie este descrisă la toate vârstele, afectând 15-20% din cazuri, predominant persoanele în vârstă și apare atât după anestezia generală cât și după cea regională. Este evidentă în primele zile postoperator dar în aproximativ 30% din aceste cazuri persistă în medie trei luni. Factorii de risc cei mai implicați par a fi vârsta, durata și amploarea operației. O oarecare importanță trebuie acordată și nivelului de pregătire socioprofesională, modului de control emoțional, modificărilor tensionale și ale hipoxiei, analgeziei postoperatorii, repaosului la pat etc.

Includerea atât a unor criterii obiective, cât și a unora subiective pentru evaluare a demonstrat supraestimarea DCPO prin criterii subiective.

Marea majoritate a cercetătorilor în acest domeniu susțin că există totuși un număr mic de teste capabile să detecteze deficiențele cognitive postoperatorii. Nivelul funcțional preoperator, variabilele psihosociale cum ar fi cadrul social, modul de adaptare la stres, personalitatea și așteptările în legătură cu operația, trebuie analizate în studii de amploare mai mare.

INTREPERTAREA FIZIOPATOLOGICĂ A DCPO

Anestezia generală poate fi considerată o intoxicație controlată ce induce coma, cu efecte protectoare asupra controlului reacției postagresive consecutive actului operator. Anestezia influențează funcțiile corticale de stocare, utilizare și procesare a informației.

Asocierea cognitivă (*cognitive binding problem*), termen atribuit lui *Christof van der Mahlsburg* este un proces sine qua non al stării de conștiență.

Anestezicele pot interfera cu mecanismele asocierii cognitive. Spre exemplu, într-o zonă a creierului de primat, isofluranul a transformat recunoașterea unui tipar vizual în recunoașterea componentelor acestuia, blocând capacitatea acestor neuroni de a constitui întregul tipar din componentele sale. S-a dovedit că neuronii din aceasta arie răspundeau la semnalele componente în timpul anesteziei generale, dar erau incapabili

de a sintetiza reprezentarea completă. Aceasta sugerează că procesarea neuronală a datelor senzoriale elementare ar putea avea loc sub anestezie generală, în timp ce formarea reprezentării complete e inhibată.

Forme diverse de asociere cognitivă prin oscilații de 40 Hz au fost corelate cu percepția în starea de veghe, stări de halucinație, starea de vis. Disocierea cognitivă în care sincronizarea la 40 Hz este întreruptă a fost corelată cu somnul fără vise cu unde delta și cu anestezia generală. Întreruperea coerenței la 40 Hz în somnul non-REM este importantă pentru elucidarea mecanismelor prin care anestezia generală influențează sistemele implicate în somn la nivel cerebral.

Disocierea rostro-caudală are o importanță aparte, date fiind undele cu frecvență de 40 Hz care circulă de la cortexul frontal la cel occipital și înapoi. Anestezia generală decuplează axele rostro-caudal (homunculus rostral, care colectează informațiile caudale și spinale într-o percepție unitară - *Crick și Koch*) și interemisferic (gatanega-homunculus la nivelul emisferei cerebrale stângi, care formează interpretarea inputului biemisferic și asociază conceptual percepția în timp).

Anestezia indusă de halotan, isofluran sau propofol se asociază cu scăderea frecvenței undelor β la hipocamp. S-a demonstrat anterior că sevofluranul inhibă activitatea β la nivelul lobului temporal. Aceste date sunt corelate cu efectele amnezice ale anesteziei, deoarece hipocampul joacă un rol esențial în consolidarea memoriei. Isofluranul inhibă potențarea la nivel hipocampic, mecanism ce stă la baza formării memoriei. Activitatea crescută de tip β a fost găsită în timpul perioadelor de hiperactivitate ce se suprapun peste modelul delirului și stadiului II al anesteziei. Aceste studii indică un rol important al activității hipocampice în timpul anesteziei generale.

Teoria lui *Mashour* promovează modul “în cascadă” în care anestezia abolește starea de conștiență și susține că disocierea cognitivă („cognitive unbinding”) ar fi mecanismul comun de acțiune al anesteziilor. Ținta principală o reprezintă canalele GABA și NMDA activate de ligand (ligand activate). Totuși un rol important îl au și canalele voltaj dependente și „background channels”.

EXISTĂ UN PROTOCOL ANESTEZIC LIPSIT DE TOXICITATE?

Neurotoxicitatea anesteziei a fost dovedită atât prin metode experimentale, cât și clinice. Disfuncția cognitivă postoperatorie este o realitate obiectivată recent, independentă de tipul de anestezie. Anestezia însă rămâne “un rău necesar” sau „o sabie cu două tăișuri”, unul protector și altul agresiv. Anumite anestezice folosite în mod adecvat (barbituricele, propofolul, ketamina, lidocaina, anestezicele volatile) exercită în mod cert efecte neuroprotectoare. Nu s-a dovedit până în prezent că prin respectarea unui anumit protocol anestezic (dintre cele folosite în acest moment) s-ar putea evita efectele neurotoxice. Toxicitatea este dovedită dar de cele mai multe ori este sugerată.

Două tehnici standard (care se confundă cu activitatea noastră cotidiană) au fost folosite în majoritatea studiilor clinice și rezultatele au fost cele discutate mai sus.

- izofluran + fentanyl + protoxid de azot și oxigen;
- anestezie i.v. + protoxid /oxigen.

Inducția cu thiopental sau propofol și folosirea de pancuroniu sau atracurium pentru blocul neuromuscular, antagonizate cu neostigmină și atropină au constituit regula acestor studii.

Singura relevanță clinică asupra acțiunii agresive a anesteziei asupra SNC este disfuncția cognitivă. Pentru că nu se cunosc în totalitate mecanismele moleculare de acțiune a substanțelor anestezice, relațiile despre disfuncția cognitivă postoperatorie sunt greu de interpretat. Aceeași dificultate o întâmpinăm când definim starea de conștiență, funcția cognitivă sau cea asociativă. În plus rezultatele pe animale de laborator nu pot fi extrapolate la om, unde funcțiile psihice și inteligența au alte conotații. Sunt autori care susțin că nu există chestionare specifice, care să aibă relevanță și de aceea rezultatele referitoare la disfuncția cognitivă sunt extrem de comune și chiar irelevante.

Rabbitt (1999) afirma că testele neuro-psihice și de memorie pentru DCPO sunt neconcludente.

Commissaris (1999) a analizat 2000 de persoane în Olanda care nu au primit nici o

anestezie și a constatat că 40% se considerau uituci de felul lor și din aceștia 29% aveau vârsta între 25 și 40 de ani.

Dijkstra (1998) a făcut un studiu pe 1257 persoane sănătoase și 946 persoane care au primit cel puțin o anestezie și nu a găsit nici o corelație între anestezie și performanțele cognitive.

Ca o concluzie generală trebuie subliniată importanța și marea actualitate a acestei probleme. Organizarea de conferințe și dezbateri sau sesiuni științifice pe această temă are rolul de a atrage atenția și a avertiza asupra acestei probleme pentru că orice necunoaștere, nelijență sau îngrijire sub standard (breach of duty) în opinia lui *Karen B. Domino* poate conduce la disfuncții cognitive sau modificări morfologice cerebrale cu implicații mai grave. Vârstele extreme sunt cele mai expuse la efectele toxice ale anesteziei și de ele trebuie să ținem cont, la fel ca și de disfuncțiile asociate.

Beneficiul anesteziei combinate folosind anesteziice care se potențează reciproc permite o diminuare a efectelor adverse și implicit a toxicității. De asemenea utilizarea de substanțe cu acțiune ultrascurtă și metabolizare tisulară preponderentă ne conferă o marjă de securitate tot mai amplă și rămânerea în parametri benefici.

BIBLIOGRAFIE

1. HAMEROFF, D.; STUART, R.; et al. *The entwined mysteries of anesthesia and consciousness. Is there a common underlying mechanism?* *Anesthesiology* 2006; 105(2):400-12.
2. KAYAAALP, L.; BOZKURT, P.; et al. *Psychologic effect of repeated general anesthesia in children pediatric; Anaesthesia* 2006; 16(8):822-7.
3. KEEL, M.; MICA, L.; et al.: *Thiopental-induced apoptosis in lymphocytes is independent of CD95 activation;* *Anesthesiology* 2005; 103: 576-84.
4. VUTSKIS, L.; GASCON, E.; et al.: *Clinical relevant concentration of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated interneurons.* *Anesthesiology* 2005; 102:979-6.
5. FUTTERER, D.C.; MAURER, M.H.; et al.: *Alteration in rat brain proteins after desflurane anesthesia.* *Anesthesiology* 2004; 100:303-9.
6. MILLAR, K.: *Anesthetic has short-term effect on children cognition.* *Anaesthesia* 2005; 61:541-7.
7. BEJAN, D.; MARINESCU, S.: *Toxicitatea anesteziei*, Ed Sylvi, București 2006.
8. BEJAN, D.; MARINESCU, S.: *Fiziopatologia și terapia intensivă a traumatismelor cerebrale severe*, Ed Sylvi, București 2004.
9. MILLER, R.D.: *Anesthesia*, Fifth Edition.
10. American Society of Anesthesiologists. *Toxicity of general anesthesia.* In: 2005 Refresher courses, Atlanta 2005.